

A szérum koleszterinszint csökkenésének háttere: kompenzatórikus mechanizmusok a koleszterinszintézis vagy a felszívódás gátlásakor

Paragh György¹,
Márk László²

¹Debreceni Egyetem Orvos- és
Egészségtudományi Centrum,
I. Belgyógyászati Klinika,
Debrecen

²Békés Megyei Képviselő-testü-
let Pándy Kálmán Kórháza,
II. Belgyógyászat-Kardiológia,
Gyula

Levelezési cím:
Márk László dr.

5701 Gyula

Pf. 46

E-mail: mark@pandy.hu

Kulcsszavak:

koleszterin, statin, ezetimib

Keywords:

cholesterol, statins, ezetimibe

A koleszterin szintézisét blokkoló statin vagy a felszívódást gátló ezetimib adásakor nem gondolunk arra, hogy az alkalmazott gyógyszer a felszívódás vagy a szintézis gátlása mellett miként befolyásolja a koleszterin homeosztázisának másik oldalát. Vizsgálati eredmények igazolják, hogy statin adásakor a szintézisgátlás mellett kompenzatórikus mechanizmusok révén nő a felszívódás aránya, ugyanakkor a felszívódás gátlása a szintézis fokozódását eredményezi (természetesen a folyamatok eredőjeként, mindkét esetben, a szérum koleszterinszint csökken). Ezek az adatok ugyanazt sugallják, amit a lipidcsökkentő kezelés gyakorlatából már jól ismerünk, hogy a felszívódás és szintézis kettős gátlása a leghatékonyabb koleszterinszint-csökkentő hatást eredményezi.

The background of cholesterol lowering therapy: compensatory mechanisms during the inhibition of cholesterol synthesis or absorption. When using a cholesterol synthesis blocking statin and the absorption inhibitor ezetimibe, it is not considered by the physicians that how the drug, beside the inhibition of absorption or synthesis, affects the other part of cholesterol homeostasis. Results of several studies demonstrate that the administration of statins causes a compensatory rise in the intestinal cholesterol absorption, and on the other hand the absorption inhibition is associated by an increase of cholesterol synthesis (in both cases the net effect of the two processes is certainly the decrease of serum cholesterol level). All these results suggest what is already well known from the everyday lipid lowering practice, i.e. the most effective cholesterol lowering effect can be achieved by dual inhibition of synthesis and absorption.

A lipidológia az utóbbi 10-15 évben hatalmas fejlődésen ment keresztül. Ennek a nagy ívű folyamatnak a Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) 1994-ben történt publikációja nagy lökést adott és egyszersmind elindította a statinok azon diadalútját, amely azóta is töretlen. A simvastatinnal (Zocor®) végzett 4S egy olyan mérföldkő-vizsgálat volt, amely egyértelműen igazolta, hogy a koleszterinszint statinnal történő mérséklésével a kardiovaszkuláris és összhálozás egyaránt csökkenthető (1). Ezután sorra jelentek meg „nagy” statin tanulmányok, amelyek más jellegű betegekben igazolták a szer adásának kedvező hatásait. A közelmúltban közzétették 14 nagy statinos vizsgálat metaanalízisét, amely több mint 90 ezer beteg adatai alapján kimutatta, hogy hatásukra az LDL-koleszterin 1 mmol/l csökkentésével 23%-kal csökkent a szívinfarktus és koronária-halálozás,

17%-kal a stroke, 12%-kal az összmortalitás gyakorisága. Az is nyilvánvalóvá vált, hogy minél alacsonyabb a koleszterinszint, annál jobban csökken a kardiovaszkuláris események előfordulása (2).

Robinson és munkatársai metaanalízise azt tűzte ki célul, hogy megvizsgálja a diétával vagy a különböző gyógyszerekkel elért koleszterinszint-csökkenés elvárható haszna közötti különbségeket. Azt elemezték, hogy a koleszterinszint csökkentésén túl van-e klinikai végpontcsökkentő hatása a statinok jól ismert pleiotróp hatásainak. Az eredmények szerint elsődlegesen a koleszterinszint-csökkentés mértéke számít, az azon túli, laboratóriumi körülmények között jól definiálható hatások, legalábbis a 2-3 évnél hosszabb tanulmányok esetén, nem eredményeznek járulékos javulást a klinikai kimenetel tekintetében (3).

Célértékek elérése

Az utóbbi évtized sorra megjelenő sikeres statinos vizsgálatok az amerikai és európai irányelvek folyamatos átdolgozását eredményezték és az elérendő lipidértékek egyre alacsonyabbak lettek. A II. Magyar Terápiás Konszenzus Konferencia ajánlása szerint 2005 óta a nagy rizikójú betegek célértékei az LDL-koleszterin tekintetében 2,5 mmol/l, összkoleszterinre 4,5 mmol/l. Az igen nagy kockázatú kategóriában (az ismert érbetegség mellett a diabetes mellitus, a dohányzás, a metabolikus szindróma és az akut koronária szindróma közül legalább az egyiknek a megléte esetén) az LDL-koleszterin elérendő értéke 1,8 mmol/l, az összkoleszterin 3,5 mmol/l (4). Ezen értékek elérése sokszor nehézségekbe ütközik.

A mai irányelvek szerint az esetek túlnyomó többségében a lipidcsökkentő kezelés elsődleges gyógyszere a statin. Ez a gyógyszer csoport teszi lehetővé a legerősebb össz-, és LDL-koleszterinszint-csökkentést, de még maximális adagok mellett is gyakran fordul elő, hogy nem érjük el a célértékeket. Ugyanakkor a nagy adagú statinok adásával megnő a mellékhatások fellépésének valószínűsége, ezért az utóbbi időben, nagyon helyesen, kialakult az a gyakorlat, hogyha a statinok kezdő-, illetve közepes adagjával (20-40 mg simvastatin, 20 mg atorvastatin, 10 mg rosuvastatin, 80 mg fluvastatin) nem érjük el a kívánt szintet, ezetimibet adunk mellé. Elméleti megfontolások és a tapasztalat alapján joggal várjuk azt, hogy a koleszterinszintézis statinnal történő gátlása mellé adott felszívódás gátló ezetimib a szérumszintet tovább csökkenti. Az ezetimibbel való kombinálással elérhető ráadás LDL-koleszterinszint-csökkenés mértéke 18-28%, mivel a két gyógyszerrel együtt az esetek nagy részében 50-60%-os csökkenés

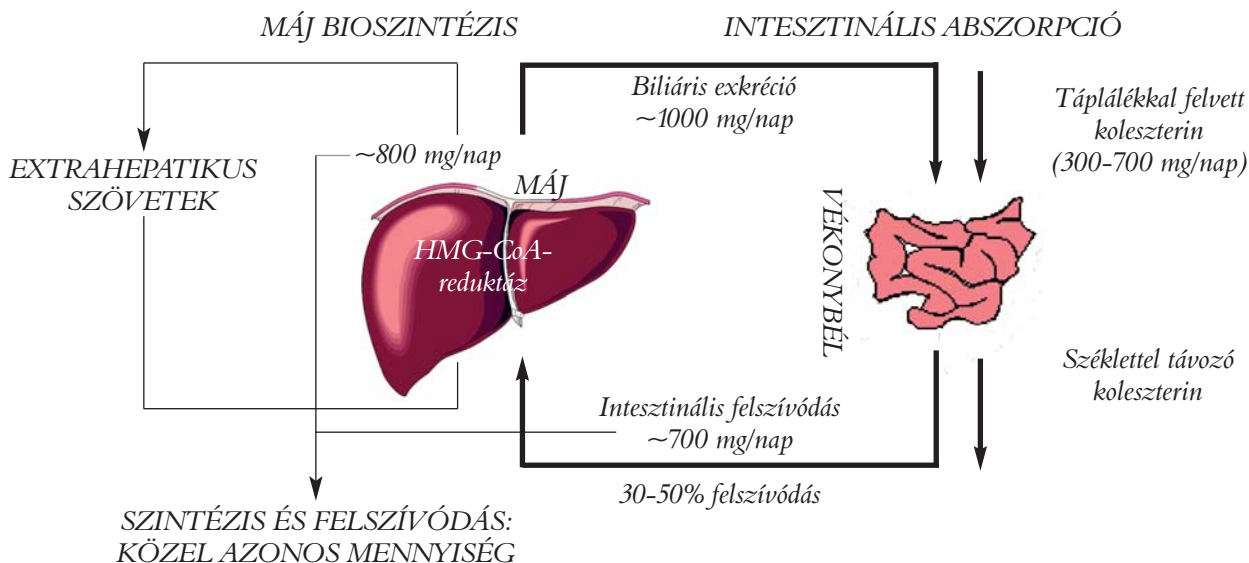
érhető el (5, 6). Ezzel elérve, illetve meghaladva az 50%-os LDL-koleszterinszint-csökkentést, az ateroszklerózis folyamatának progressziója megáll és regresszió is várható (7).

Amikor statinkezelést kezdünk el, vagy ezetimibet adunk a statin mellé, nem feltétlen gondolunk arra, hogy mi történik a májban, illetve a vékonybél hámsejtjeiben, hogy mennyire csökkenti a gyógyszer adása az abszolút szintézist és a felszívódást. Terápiánkkal a szérumszint, és LDL-koleszterinszintjét akarjuk csökkenteni, és ezt mérjük. A szérumszint a szintézis és a felszívódás egyensúlyaként alakul ki (1. ábra). A szintézis a májban történik, a napi mennyiség 800 mg körüli. A bélbe kerül a táplálékkal felvett koleszterin (napi 300-700 mg) és a máj által az epével kiválasztott koleszterin (kb. napi 1000 mg), amelyből 30-50% szívódik fel, vagyis kb. napi 700 mg. Azt lehet mondani, hogy a szintézis és a felszívódás nagyjából egyenlő mértékben vesz részt a szérumszint kialakulásában.

A statinkezelésre jól és rosszul reagáló betegek (responderek és non-responderek)

A mindennapi gyakorlatból tudjuk, hogy vannak olyan betegek, akiken kis adagú statintól is a vártnál kedvezőbb, másokon kisebb mértékű koleszterinszint-csökkenés érhető el. Ez magyarázható úgy is, hogy a hidroximetil-glutaril-koenzim-A (HMG-CoA) reduktáz megfelelő gátlásához változó adagú statin szükséges. O'Neil és munkatársai 19 familiáris hypercholesterinaemiás betegen vizsgálták 10 mg atorvastatin és epesavkötő gyanta hatását. A statin adására átlagosan 32,5%-

1. ábra. A koleszterin hepatikus szintézise és intesztinális felszívódása



kal csökkent az LDL-koleszterinszint, ami elfogadható mértékűnek mondható. Közelebbről megnézve az átlag összetevőit, igen jelentős ingadozást figyelhetünk meg, a szélső értékek 46,9% és 8,9% voltak. Az átlagtól való eltéréstől függően a szerzők a statinkezelésre jól reagáló (good responders) és rosszul reagáló (poor responders) csoportot alakítottak. Ugyanakkor azt figyelték meg, hogy a vizsgálatban alkalmazott másik koleszterinszint-csökkentő szer, a gyantára mutatott hatás teljesen független volt a statin hatásától, nem volt szignifikáns különbség az elért koleszterinszint-csökkenés mértékében a statinra jól és a rosszul reagáló csoportok között. A szerzők az eredményeik elemzéséből arra a következtetésre jutottak, hogy a statinkezelésre rosszul reagáló betegekben alacsony a koleszterinszintézis aránya. Ezekben a betegekben a magas koleszterinszint a nagyrészt genetikailag meghatározott nagyobb arányú koleszterinfelszívódás következménye lehet (8).

A koleszterin szintézisének és felszívódásának meghatározása

Betegeink rutinvizsgálatai során megelégszünk a plazma összkoleszterin-szintjének direkt mérésével és az LDL-koleszterinszint kalkulációjával. A máj koleszterinszintézisének mértéke, és a bélből való felszívódás aránya nehezen meghatározhatóak. Léteznek a direkt meghatározásnál egyszerűbb módszerek a szintézis és felszívódás arányának megközelítésére, amik a növényi szterinek és sztanolok szintjének mérésén alapulnak.

A növényi szterinek és sztanolok kémiai szerkezete csak kismértékben tér el a koleszterintől. (A szterinekben egy metil vagy etil csoport is található a szénatom 24. pozíciójában és még egy kettős kötés van az oldalláncon. A sztanolok molekuláris szerkezete egyik helyén sztereospecifikus szaturáció található.) A növényi szterinek szérumban koncentrációja lényegesen kisebb a koleszterinénál, még kisebb a sztanoloké. Így, pl. a kampeszterinből 500-szor kevesebb van a szérumban, mint koleszterinből. A kampeszterin sztanoljából, a kampeszstanolból 140-szer kevesebb, mint kampeszterinből. A szterinek nem szintetizálódnak a szervezetben, kisebb mértékben szívódnak fel és a szervezetből való eliminációjuk is jellemző a molekula szerkezetére. A koleszterinnel mutatott kémiai szerkezeti hasonlóság, valamint a felszívódásbeli hasonlóságok és különbségek alapján megállapították, hogy egyes szterinek és sztanolok a koleszterin szintézisének, mások annak felszívódását jellemzik. A gyakorlatban a latoszterin vagy latoszterin/koleszterin-koncentráció a szintézis, a kampeszterin vagy kampeszterin/koleszterin arány a felszívódás markereként értékelhető (9).

A közelmúltban került felismerésre hogy a koleszterin és a növényi szterinek felszívódásában a Niemann–Pick

C1 like 1 protein (NPC1L1) játszik meghatározó szerepet. Ennek a fehérjének gátlása az ezetimib hatás kulcsa (10). Ugyancsak az utóbbi évek kutatásai alapján tisztázódott az is, hogy a koleszterin és a szterinek, valamint az epesavak béllumenbe való visszajutását az ABCG5/ABCG8 fehérje szabályozza (11). Ez utóbbi a protein genetikai mutációja (kaukázusiakon az ABCG8, ázsiaiakon az ABCG5-géné) okozza a ritka veleszületett betegséget, az autoszomális, recesszív öröklődő fitoszterinémiát, amelyre a gravis xanthomatosis és a korai életkor ateroszklerózis jellemző (11, 12).

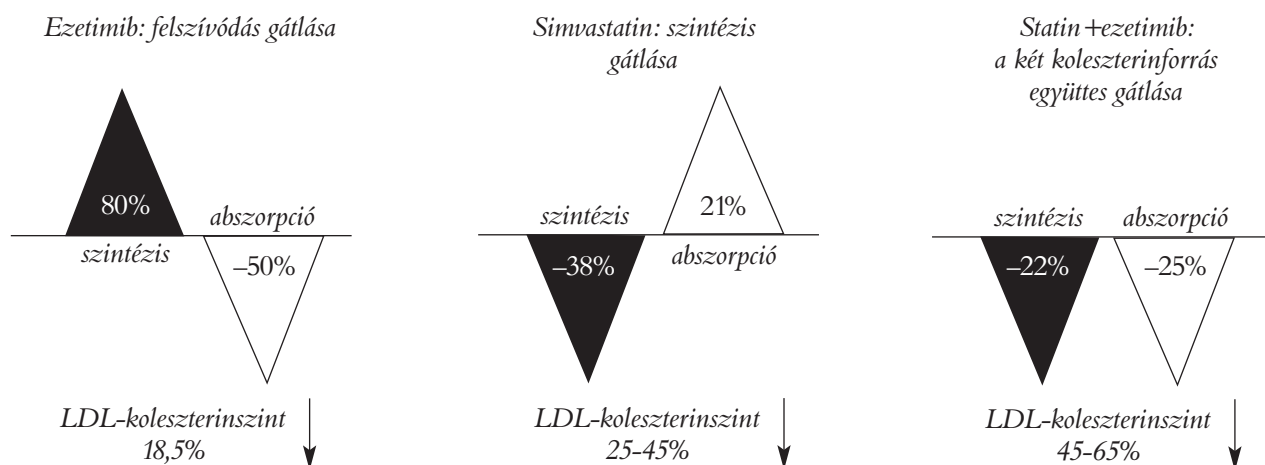
A felszívódás és szintézis jelentőségének bizonyítéka a klinikai végpontú vizsgálat alapján

Arra, hogy a statinra reagálás mértékének jelentősége van klinikai eseményekre, bizonyítékkal szolgál *Miettinen és munkatársai* utólagos elemzése a Scandinavian Simvastatin Survival Study-ban (4S) részt vett 867 finn beteg eredményei alapján. A vizsgálat eredményeinek lezárta után meghatározták a szterinek szintjét. A vizsgálat indulásakor eltett szérummintákból a felszívódás marker kolesztanol/koleszterin arány alapján 4 kvartilisra állították fel. A felszívódás másik markere, a kampeszterin szintje arányosan növekedést mutatott az első kvartilistól felfelé haladva. Ugyanakkor, ha a szintézis mértékét jelző latoszterin szintjét vizsgálták, az első kvartilisen volt a legmagasabb és arányosan csökkent a többiben. A 4S vizsgálatban igen magas koleszterinszintű betegek kerültek randomizálásra. A fenti eredményekből az következik, hogy az első és a második kvartilis betegeinek magas koleszterinszintjét nagyobb részt a jelentősebb szintézis határozta meg, a harmadik és a negyedik kvartilis betegeinek magas koleszterinszintje a kifejezettebb abszorpcióból következik. A 4S-vizsgálat végpontja, a nagy koronáriaesemények relatív rizikója a szintézis arányával párhuzamosan változott, ahogy csökkent a szintézis aránya a betegek kvartiliseiben, úgy csökkent az elérhető kedvező hatás. A simvastatin, mint a szintézist gátló gyógyszer, azokban a betegekben csökkentette leginkább a klinikai események gyakoriságát, akikben a magas koleszterinszint a szintézis nagyobb aránya következményeként alakult ki (13, 14).

Kompenzatórikus mechanizmusok a koleszterinszintézis és felszívódás gátlásakor

A statinok a koleszterinszintézis gátlásának leghatékonyabb szereit és ugyanakkor a legszélesebb körben alkalmazott lipidcsökkentőket. Statin adásakor nem gondolunk arra, hogy a szintézis gátlása mellett miként vál-

Paragh és munkatársa: A szérumban a koleszterinszint csökkenésének háttere



2. ábra. Ezetimib és statin, valamint a kettő kombinációjának hatása a koleszterin szintézisére, a felszívódására és a szérumban a koleszterinszintjére [Assmann után, (19)]

tozik a koleszterin felszívódása, a cél, nagyon helyesen az, hogy elérjük a betegben az aktuális irányelvek által előírt szérumban a koleszterinértéket. Nem mérlegelési szempont az sem, hogy változik-e a koleszterin szintézise ezetimib adásakor.

Hogyan változik a koleszterin szintézise és felszívódása statin adására? *Watts és munkatársai* magas koleszterinszintű elhízott férfiakat kezeltek atorvastatinnal. A növényi szterinek szintjének meghatározásával szereztek információkat a szintézis és a felszívódás változásáról. A 25 beteg 6 hetes kezelése alatt a szintézis szignifikánsan, 67%-kal csökkent, ugyanakkor a felszívódás 45%-kal nőtt (15). *Miettinen és Gylling* 80 mg atorvastatin hatására az abszolút koleszterinszintézis 40%-os gátlását és a koleszterinfelszívódás 100%-os emelkedését írták le. A két hatás eredményeként a szérumban a koleszterinszintje 50%-kal csökkent (9).

Az, hogy mi okozza a koleszterin felszívódásának növekedését, pontosan nem ismert. Egy a felszívódás növekedésében biztosan részt vevő mechanizmus, a statinok Scavenger Receptor BI (SR-BI) expressziójának növekedését okozó hatása. Az SR-BI vagy egy hozzá nagyon közel álló molekula is felelős a koleszterin transzportjért a bélből az enterocytába. A statinok részben az SR-BI-szint növekedése útján fokozzák a koleszterin felszívódását (16).

A statin hatására létrejövő felszívódás növekedésre egy indirekt bizonyíték *Meyers és munkatársai* közlése. A retrospektív megfigyeléses vizsgálatban azt elemezték, hogy van-e különbség az ezetimib hatása mértékében akkor, ha a beteg már folyó statinkezelés, vagy más lipidcsökkentő mellé, illetve még lipidcsökkentő kezelést nem kapó betegen kerül alkalmazásra. A 10 mg ezetimib hatására az összes betegen átlagosan 23%-kal csökkent az LDL-koleszterinszint. Szignifikánsan jelentősebb mértékben (26,1%) akkor, ha korábban statinkezelésben részesültek, szemben a statint nem kapók-

kal (9,3%). Az ezetimib hatásban kimutatható ezen különbség azzal magyarázható, hogy a statinnal történő kezelés során kompenzatórikusan megnövekedett a koleszterin felszívódása, és az ezetimib ezen esetekben egy jelentősebb hatást tudott kifejteni (17).

Természetesen a felszívódás gyógyszeres csökkentésére megváltozik a szintézis aránya is, *Sudhop és munkatársai* a bélhámsejtek koleszterin-felvételét szelektív módon gátló ezetimib vagy placebo adásával vizsgálták ezt. Az ezetimib hatására 54%-kal csökkent az abszorpció, de ugyanakkor a koleszterin/koleszterin arány, vagyis a szintézis jelentősen, 72%-kal nőtt (18). A kettő eredményeként jelentkezik az ezetimib monoterápia adásakor megfigyelhető 20% körüli LDL-koleszterinszint-csökkenés.

Assmann és munkatársai simvastatin és ezetimib, illetve a kettő kombinációjának hatását vizsgálták 12 héten keresztül primer hypercholesterinaemiás betegekben. Meghatározták a májban a koleszterinszintézis, a bélből való felszívódás és szérumban a lipidszintek változását. Ezetimib 10 mg-jának adása esetén az abszorpció 50%-kal csökkent, a szintézis kompenzatórikus mechanizmusoknak köszönhetően 80%-kal nőtt (2. ábra). A két folyamat eredményeként a szérumban a koleszterinszintje 18,5%-kal csökkent. 10-80 mg simvastatin adásával 38%-kal csökkent a koleszterin májbeli szintézise és 21%-kal nőtt a felszívódás mértéke, az LDL-koleszterinszint 25-45%-kal csökkent. Simvastatin és ezetimib együttes adásával, a szintézis és felszívódás szimultán gátlásával a szérumban a koleszterinszintje 45-65%-kal csökkent (19). Az eredmények azt igazolják, hogy a kettős gátlás eredményezi a legkedvezőbb hatást.

Következtetések

A statinkezelésre rosszul reagáló betegek (poor responders) és a kevésbé reagálók körében a statinok mérsé-

kelt koleszterinszint-csökkentő hatásának oka, hogy ezen betegek magas koleszterinszintjét a jelentős abszorpció okozza.

A legerősebb koleszterinszint-csökkentők, a statinok, a máj koleszterinszintézisének gátlásán keresztül fejtik ki hatásukat, s ezáltal kompenzatórikusan nő a koleszterin felszívódása a vékonybélben. A koleszterin felszívódását gátló ezetimib adása kompenzatórikusan fokozza a máj koleszterinszintézisét. Felmerül a kérdés, hogy fontos-e meghatározni azt, hogy egy beteg magas koleszterinszintjét a jelentős felszívódás vagy a szintézis okozza-e. Amellett, hogy a meghatározás igen bonyolult, nincs is rá szükség. A jelenlegi terápiás ajánlások szerint magas koleszterinszint esetén statin az elsőnek választandó szer. Ha ezzel nem érjük el a célértékeket, az ezetimib hozzáadása 18-28%-os további LDL-koleszterinszint-csökkenést eredményez. Ez a hatás

bármely statin, bármely dóziséhoz adva megfigyelhető. Figyelembe véve azt, hogy a statinok dózisének duplázása átlagosan 6%-kal (20), a statinváltás pedig további 2-9%-kal csökkenti az LDL-koleszterinszintet (21), ha a statinok kezdő vagy szokásos adagja (20 mg atorvastatin, 20-40 mg simvastatin, 10 mg rosuvastatin és 80 mg fluvastatin) nem bizonyul elégségesnek a célértékek eléréséhez, már második lépésben érdemes ezetimibet adni.

Egy nagyon kedvező terápiás lehetőség a simvastatin különböző dózisait és ezetimibet egy tablettában tartalmazó Inegy®. Ennek előnye a statin és az ezetimib külön tablettában való adásával szemben az, hogy az adagolás egyszerűbb, a beteg szívesebben vesz be napi egy tablettát kettő helyett, ami által a compliance lényegesen javulhat, és ugyanakkor a lipidszint-csökkentő hatékonyság kiváló (22).

Irodalom

1. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
2. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. and Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-1278.
3. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, et al. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1855-1862.
4. Pados Gy. A kardiiovaszkuláris veszélyeztettség kockázati kategóriái. *Metabolizmus* 2006; (Suppl): 20-23.
5. Cruz-Fernandez JM, Bedarida GV, Adgey J. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with ongoing atorvastatin therapy in achieving low-density lipoprotein goal in patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 619-627.
6. Márk L, Katona A, Paragh Gy. A statinkezelés mellé adott Ezetrol® hatása – korai tapasztalatok gyulai és debreceni betegekben. *Metabolizmus* 2006; 4 (Suppl C): 1-4.
7. Nissen SE, Tuzcu M, Schoenhagen P, et al. Effect of Intensive Compared with Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004; 291: 1071-1080.
8. O'Neill FH, Patel DD, Knight BL, et al. Determinants of variable response to statin treatment in patients with refractory familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 832-837.
9. Miettinen TA, Gylling H. Synthesis and absorption markers of cholesterol in serum and lipoproteins during a large dose of statin treatment. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 976-982.
10. Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004; 303: 1021-1024.
11. Berge KE, Tian H, Graf GA, et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science* 2000; 290: 1771-1775.
12. Reiber I. Fitoszterinek és ateroszklerózis. *Metabolizmus* 2006; 4: 235-238.
13. Miettinen TA, Gylling H, Strandberg T, et al. Baseline serum cholesterol as predictor of recurrent coronary events in subgroup of Scandinavian Simvastatin Survival Study. Finnish 4S Investigators. *BMJ* 1998; 316: 1127-1130.
14. Miettinen TA, Gylling H. Ineffective decrease of serum cholesterol by simvastatin in a subgroup of hypercholesterolemic coronary patients. *Atherosclerosis* 2002; 164: 147-152.
15. Watts GF, Chan DC, Barrett PHR, et al. Effect of a statin on hepatic apolipoprotein-B100 secretion and plasma campesterol levels in the metabolic syndrome. *Int J Obes* 2003; 27: 862-865.
16. Tsuruoka H, Khovidhunkit W, Brown BE, et al. Scavenger receptor class B type I is expressed in cultured keratinocytes and epidermis. Regulation in response to changes in cholesterol homeostasis and barrier requirements. *J Biol Chem* 2002; 277: 2916-2922.
17. Meyers CD, Moon YS, Ghanem H, et al. Type of preexisting lipid therapy predicts LDL-C response to ezetimibe. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 818-823.
18. Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002; 106: 1943-1948.
19. Assmann G, Kannenberg F, Weng W, et al. Effects of ezetimibe, simvastatin, and ezetimibe-simvastatin on non-cholesterol sterols. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (Suppl 2): A445-A446.
20. Illingworth DR. Management of hypercholesterolemia. *Medical Clinics North America* 2000; 84: 23-42.
21. Schuster H, Barter PJ, Stender S, et al. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study. *Am Heart J* 2004; 147: 705-712.
22. Márk L, Katona A. Az Inegy® (ezetimib+simvastatin) helye a lipidszint-csökkentő terápiában. *Metabolizmus* 2007; 5(Suppl D): 3-7.